

受理号: JQZ2100419

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称: 经导管植入式无导线起搏系统

英文(原文)名称: Transcatheter Leadless

Pacing System

产品管理类别: 第三类

申请人名称: Medtronic Inc. 美敦力公司

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

目 录

基本信息	3
一、申请人名称	3
二、申请人住所	3
三、生产地址	3
技术审评概述	4
一、产品概述	4
二、临床前研究概述	5
三、临床评价概述	7
四、受益-风险评估	9
综合评价意见	12

基本信息

一、申请人名称

Medtronic Inc. 美敦力公司

二、申请人住所

710 Medtronic Parkway N.E. Minneapolis MN 55432 USA

三、生产地址

Parkmore Business Park West, Galway, Ireland

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品结构及组成

该产品由植入式脉冲发生器（含固定翼）和输送导管组成。

（二）产品适用范围

该系统可在右心室内感知患者心脏活动，监测心动过缓心律并针对心动过缓提供起搏治疗。

本产品为磁共振环境条件安全的医疗器械，在规定的条件下以及保证对患者和植入设备采取了特殊保护措施的前提下，患者可接受临床 1.5T 和 3.0T 场强的磁共振成像检查。

适用人群和关于磁共振成像检查的具体要求详见产品说明书。

（三）型号/规格

MC1AVR1

（四）工作原理

该产品中植入式脉冲发生器（以下简称器械），包含 4 个用于器械主动固定的固定翼，可将器械固定在右心室。该器械利用封装在器械钛胶囊内的感知和起搏电极感知患者心脏的电活动，通过向右心室提供频率应答式心动过缓起搏来监测和调节患者心率。

该器械内置三轴加速度计采集心脏内的机械信号，在无需植入心房电极的条件下，实现房室同步起搏。

该产品中输送导管设计用于携带、输送、放置器械，经股静脉进入右心室后将器械植入。

二、临床前研究概述

（一）产品性能研究

该产品性能指标包括电性能指标（起搏模式、脉幅、脉宽、低限频率、灵敏度、逸搏间期、输入阻抗、空白期、上限跟踪频率、传感器上限频率、A3阈值、A4阈值、感知AV间期、PVARP、PVAB）、功能指标（电池余量指示、紧急起搏模式、程控与问询功能）、输送导管性能（外观、尺寸、尖端构形、输送导管管身及导管座与管身连接处的峰值拉力、无泄漏试验、水合性、可调控性、器械展开、射线可探测性）、化学性能（包括还原物质、金属离子、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度）、系统无菌、环氧乙烷残留量、颗粒物释放、药物性能（醋酸地塞米松洗脱速率、醋酸地塞米松鉴别和含量测定）、细菌内毒素、传输协议、有源植入式医疗器械通用要求、起搏器专用要求。

申请人针对上述各项性能提交了产品性能研究资料，磁共振环境条件安全性能研究资料，并提交了产品技术要求与产品检测报告，检测结果与产品技术要求相符。

（二）生物相容性

该产品中植入式脉冲发生器与循环血液持久接触，输送导管与循环血液短期接触。

申请人根据GB/T 16886.1-2011《医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验》进行了生物相容性评价，证明产品生物相容性风险可接受。

（三）灭菌

该产品为一次性使用无菌医疗器械，以无菌状态提供，采用环氧乙烷灭菌。申请人提供了灭菌确认报告，证明产品无菌保证水平为 10^{-6} 。环氧乙烷残留量不大于 $10\mu\text{g/g}$ 。

（四）产品有效期和包装

申请人提供了有效期研究资料，有效期评价基于系统灭菌完整性、器械混合电路和输送系统耐久性、电池寿命、带有类固醇释放控制装置的稳定性四个主要因素，通过加速老化试验，实时老化试验，药物稳定性试验验证了货架有效期，其货架有效期为18个月。

依据《有源医疗器械使用期限指导原则》提交了产品稳定性研究资料。产品使用期限主要受电池、电路、使用条件等因素影响，申请人根据推荐设置和GB16174.2-2015标准计算了产品预计使用寿命和延长服务年限，通过试验验证了产品使用期限，并在说明书中列出。

申请人提供了无菌包装验证报告，并提交了产品运输包装验证报告，证实包装完整性符合设计要求。

（五）动物试验研究

申请人采用3头农场猪开展了动物试验。评价了产品VDD功能（心房跟踪、心室频率平滑和AV传导模式转换的自动/手动设置）和植入时、1周随访监测时的起搏、感知和阻抗性能的器械测量能力。研究结果表明该产品在长期植入体内时功能符合设计要求。

（六）软件研究

该产品软件安全性级别为C级，发布版本为Baseline4.1。

申请人提交了相应级别的软件描述文档和软件版本命名规则真实性声明，证实该产品软件设计开发过程规范可控，综合剩余风险均可接受。

申请人提交了网络安全描述文档，证明该产品现有网络安全风险可控，已建立网络安全应急响应预案。

（七）有源设备安全性指标

该产品符合以下强制性性标准：

GB16174. 1-2015 《手术植入物-有源植入式医疗器械-第 1 部分：安全、标记和制造商所提供的信息的通用要求》

GB16174. 2-2015 《手术植入物-有源植入式医疗器械-第 2 部分：心脏起搏器》

YY0285. 1-2017 《一次性使用无菌血管内导管—第 1 部分：通用要求》

三、临床评价概述

申请人按照《医疗器械临床评价技术指导原则》采用同品种比对和临床试验路径递交申报产品（Micra AV）的临床评价资料，选取申请人前代产品经导管植入式无导线起搏系统（国械注进 20193120297，Micra VR）作为同品种器械。申报产品与同品种器械的主要差异是增加了机械感知和房室同步起搏技术，申报产品利用内置三轴加速度计在心室内感知心房机械信号，实现房室同步起搏。针对差异部分，申请人提交了申报产品相关的台架试验数据、以及 4 项可行性临床研究（MASS 研究，MASS 2 研究，MARVEL 研究，MARVEL EVOLVE 研究）和 1 项关键性临床研究（MARVEL 2 研究）的数据，相关临床研究均是通过在同品种产品 Micra VR 上安装迭代中的 AV 算法开展。

其中关键性临床研究 MARVEL 2 研究是一项全球、前瞻性、多中心临床研究，研究目的为证明基于加速计的心房感知算法为窦房结功能正常且患有房室传导阻滞的患者提供房室同步起搏的操作安全性和有效性。该研究在全球 12 家研究中心开展，共纳入 75 例受试者，主要有效性目标是证明所安装算法功能在窦房结功能正常伴持续性三度房室传导阻滞受试者中提供的房室同步起搏优于 Micra 的 VVI 起搏，设置的主要疗效终点为对于至少 70% 的经由 ECG 确认的 P 波，可在 P 波后 300 ms 内起搏或感知心室搏动，主要安全性目标是证明 MARVEL 2 功能可按预期提供起搏，设置的主要安全性终点为监测期间受试者未发生停搏持续时间超过两个心动周期或感知过度诱发的心动过速发作超过 3 min。研究结果为在主要为房室传导阻滞的患者中（占所有

患者的 51.9%），平均房室同步百分比从 VVI 起搏期间的 26.8% 增加到 VDD 起搏期间的 89.2%，达到主要疗效终点；受试者未发生感知过度诱发的心动过速，达到主要安全性终点。研究结果显示，AV 算法通过机械感知，在静息期间提供房室同步起搏，以改善心脏功能。

在此基础上，为了进一步确认申报产品与 MARVEL2 研究中所用器械的等效性，申请人对 Micra AV 和安装 AV 算法的 Micra VR 开展了设计验证对比，并在心脏模拟器上使用在既往临床试验中收集到的真实患者数据，分别开展模拟真实使用条件的台架试验，确认两者的等效性。

此外，申请人为跟踪 Micra AV 的长期安全有效性，开展了境外上市后研究。根据 18 个月的期中报告，已纳入了全球 50 个临床机构的 179 例病例，在此报告期间，植入成功率为 100%，累计器械随访时间为 146.92 个月，最长随访时间为 11.17 个月，未报告与 Micra 系统或手术相关的死亡案例，1 例 80 岁患者被判定为需要改为植入经静脉双腔起搏器治疗。

申请人结合申报产品和同品种器械的设计验证对比、模拟真实使用条件台架试验对比、临床试验数据、境外上市后研究、临床文献数据和临床经验数据（境外上市后不良事件及投诉等资料）等进行了分析，论证差异性不对申报产品临床安全有效性造成不利影响。

四、产品受益风险判定

（一）受益评估

申报产品在前代产品的基础上增加了机械感知和房室同步起搏技术，利用内置三轴加速度计在心室内感知心房机械信号，实现房室同步起搏，与已有的VVI单心室起搏模式相比，房室同步起搏可以通过在心房收缩后的适当间期对心室起搏进行计时，增加心室中的血液量，使得每次心室搏动时的每搏输出量增加，从而带来相应的临床受益。

（二）风险评估

初始植入或器械更换期间出现手术相关并发症；算法原因、环境或器械故障/磨损导致治疗失败；右心室心尖部起搏加重心力衰竭；起搏器综合征；以及治疗特点风险，如起搏器介导的心动过速。目前观察到的产品最常见并发症是在植入的前30天内发生，包括静脉并发症，如动静脉瘘和血管假性动脉瘤以及心脏创伤事件。

禁忌证

禁止在以下情况下使用Micra AV器械：

- 有植入的下腔静脉过滤器
- 有三尖瓣机械瓣
- 植入的其他提供有源心脏治疗的心脏器械可能会干扰Micra器械的感知性能
- 根据植入医生的判断，其他已植入的器械可能会干扰Micra器械的植入

- 股静脉结构不能容纳规格为 7.8mm (23Fr) 的传送鞘管或在心脏右侧的植入 (例如, 由于有阻碍或严重扭曲)
- 病态肥胖有碍于植入的器械在距离 $\leq 12.5\text{cm}$ (4.9 in) 的范围内获得足够的遥测信息时
- 已知对肝素或器械中接触组织的材料不耐受
- 对造影剂的过敏无法通过术前用药充分治疗
- 无法耐受此器械的类固醇剂量

对于体内有 Micra AV 器械的患者, 在进行 MRI 扫描时的不适用情况, 请参见 Micra AV 的 MRI 技术手册。

(三) 受益-风险的确定

综上, 申请人对目前已知及可预测风险采取了风险控制措施, 按照使用说明书使用产品, 在正常使用条件下本产品可达到预期性能。经综合评价, 在目前认知水平上, 认为该产品上市带来的受益大于风险, 综合剩余风险可接受。

综合评价意见

注册申请人申请进口三类医疗器械注册，该申请项目适用于创新医疗器械特别审批程序（受理号 CQTS2100059），提供的产品注册申请资料齐全。

依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第680号）、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令2014年第4号）等相关医疗器械法规和配套规章，经系统评价注册申请资料后，在目前认知水平上，该产品上市带来的受益大于风险，符合现行的技术审评要求，建议予以注册。

鉴于该产品远期安全性、有效性尚需进一步追踪，建议申请人在注册后进行以下工作：继续完成本产品的上市后研究，递交相应的研究数据，分析产品的远期安全有效性。

2022年5月10日